

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Taptiqom 15 mikrograma/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži: tafluprost 15 mikrograma i timolol (u obliku maleata) 5 mg.

Jedan jednodozni spremnik (0,3 ml) kapi za oko, otopina, sadrži 4,5 mikrograma tafluprosta i 1,5 mg timolola. Jedna kap (približno 30 mikrolitara) sadrži približno 0,45 mikrograma tafluprosta i 0,15 mg timolola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedan ml otopine kapi za oko sadrži 1,3 mg fosfata, a jedna kap sadrži otprilike 0,04 mg fosfata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oko, otopina u jednodoznom spremniku (kapi za oko).

Bistra, bezbojna otopina s pH od 6,0 do 6,7 i osmolalnošću od 290 do 370 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Snižavanje intraokularnog tlaka (IOT) u odraslih bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom koji nedostavno reagiraju na topikalnu monoterapiju beta-blokatorima ili analozima prostaglandina i zahtijevaju kombiniranu terapiju te koji bi imali koristi od kapi za oko bez konzervansa.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena terapija je jedna kap za oko u konjunktivalnu vrećicu bolesnog oka jednom dnevno.

Ako se propusti jedna doza, terapiju treba nastaviti sa sljedećom dozom prema planu. Doza ne smije biti veća od jedne kapi u bolesno oko dnevno.

Taptiqom je sterilna otopina bez konzervansa pakirana u jednodozni spremnik. Samo za jednokratnu uporabu, jedan spremnik dovoljan je za liječenje oba oka. Neiskorištena otopina mora se baciti neposredno nakon uporabe.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Taptiqom u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Taptiqom se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Primjena u starijih bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika.

Primjena kod oštećenja funkcije bubrega/jetre

Kapi za oko koje sadrže tafluprost i timolol nisu ispitane u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega/jetre i stoga se Taptiqom mora primjenjivati oprezno kod takvih bolesnika.

Način primjene

Okularno

Da bi se smanjilo tamnjenje kože očnih kapaka, bolesnici moraju obrisati suvišnu otopinu s kože.

Kada se koristi nazolakrimalna okluzija ili zatvaranje očnih kapaka na dvije minute, sistemska se apsorpcija smanjuje. To može uzrokovati smanjenje sistemskih nuspojava i pojačati lokalno djelovanje.

Ako se primjenjuje više oftalmoloških lijekova za topikalnu primjenu, svaki se mora primijeniti u razmaku od najmanje 5 minuta.

Prije kapanja kapi u oko potrebno je ukloniti kontaktne leće, koje se mogu ponovno umetnuti nakon 15 minuta.

Bolesnike treba uputiti da izbjegavaju mogućnost doticaja spremnika s okom ili okolnim strukturama jer to može uzrokovati ozljedu oka (vidjeti upute za uporabu).

Bolesnike treba uputiti da se okularna otopina, ako se njome nepravilno rukuje, može kontaminirati bakterijama za koje je poznato da često uzrokuju infekcije oka. Ozbiljno oštećenje oka i posljedični gubitak vida mogu nastati kao posljedica uporabe kontaminiranih otopina.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Reaktivna bolest dišnih putova uključujući bronhijalnu astmu ili anamneza bronhijalne astme, teška kronična opstruktivna bolest pluća.

Sinusna bradikardija, sindrom bolesnog sinusnog čvora uključujući i sinus-atrijski blok, atrioventrikularni blok drugog ili trećeg stupnja koji se ne može kontrolirati srčanim elektrostimulatorom. Manifestno zatajenje srca, kardiogeni šok.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sistemske učinci:

Poput drugih topikalno primijenjenih oftalmika, tafluprost i timolol apsorbiraju se sistemski. Zbog beta-adrenergičke komponente timolola mogu se pojaviti iste vrste kardiovaskularnih, plućnih i drugih nuspojava kao i kod sistemskih beta-adrenergičkih blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmičke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Srčani poremećaji:

Kod bolesnika s kardiovaskularnom bolešću (npr. koronarnom bolešću srca, Prinzmetalovom anginom i zatajenjem srca) i hipotenzijom, terapiju beta-blokatorima treba kritički procijeniti kao i razmotriti terapiju drugim djelatnim tvarima. Bolesnike s kardiovaskularnim bolestima treba nadzirati zbog znakova pogoršanja istih, kao i nuspojava.

Zbog svog negativnog učinka na vrijeme provođenja, beta-blokatore treba davati samo s oprezom bolesnicima sa srčanim blokom prvog stupnja.

Krvožilni poremećaji:

Bolesnike s teškim perifernim cirkulatornim smetnjama/poremećajima (tj. teškim oblikom Raynaudove bolesti ili Raynaudova sindroma) treba liječiti oprezno.

Poremećaji dišnog sustava:

Respiratorne reakcije uključujući i smrt zbog bronhospazma u bolesnika s astmom prijavljene su nakon primjene nekih oftalmičkih beta-blokatora. Taptiqom treba primjenjivati oprezno u bolesnika s blagom/umjerenom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB) i samo ako je moguća korist veća od mogućeg rizika.

Hipoglikemija/dijabetes:

Beta-blokatore treba primjenjivati oprezno u bolesnika podložnih spontanoj hipoglikemiji ili kod bolesnika s labilnim dijabetesom jer beta-blokatori mogu maskirati znakove i simptome akutne hipoglikemije.

Beta-blokatori mogu također maskirati znakove hipertireoze. Nagli prekid liječenja beta-blokatorima može uzrokovati pogoršanje simptoma.

Bolesti rožnice:

Oftalmički beta-blokatori mogu inducirati suhoću očiju. Stoga se bolesnici s bolestima rožnice moraju liječiti s oprezom.

Drugi beta-blokatori:

Učinak na intraokularni tlak ili poznati učinci sistemske beta-blokade mogu se pojačati kada se timolol (komponenta Taptiqoma) daje bolesnicima koji već primaju sistemske beta-blokatore. Odgovor tih bolesnika treba pomno nadzirati. Primjena dva topikalna β -adrenergička blokatora ne preporučuje se.

Glaukom zatvorenog kuta:

Kod bolesnika s glaukomom zatvorenog kuta neposredni cilj liječenja je otvaranje kuta. To zahtijeva suženje zjenice miotikom. Timolol ima mali ili nikakav učinak na zjenicu. Kada se timolol koristi za snižavanje povišenog intraokularnog tlaka kod glaukoma zatvorenog kuta, treba se primjenjivati s miotikom, a ne sam.

Anafilaktičke reakcije:

Dok uzimaju beta-blokatore, bolesnici s anamnezom atopije ili teške anafilaktičke reakcije na različite alergene mogu jače reagirati na ponovno izlaganje takvim alergenima i neće reagirati na uobičajene doze adrenalina koje se primjenjuju za liječenje anafilaktičkih reakcija.

Odvajanje žilnice:

Uz primjenu terapije za supresiju stvaranja očne vodice (primjerice, timolola, acetazolamida) nakon postupaka filtracije prijavljena je ablacija žilnice.

Anestezija pri kirurškim zahvatima:

Oftalmološki pripravci beta-blokatora mogu blokirati sistemske učinke beta-agonista, primjerice, adrenalina. Anesteziologa treba obavijestiti kada bolesnik prima timolol.

Prije početka liječenja bolesnike treba obavijestiti o mogućnosti rasta trepavica, tamnjenja kože očnih kapaka i pojačane pigmentacije šarenice koji su povezani s terapijom tafluprostom. Kad se liječi samo jedno oko, neke od tih promjena mogu biti trajne i dovesti do razlike u izgledu očiju.

Promjena u pigmentaciji šarenice nastupa polako i ne mora biti vidljiva nekoliko mjeseci. Promjena u boji oka uglavnom se viđa u bolesnika s miješanim bojama šarenice, npr., plavo-smeđe, sivo-smeđe, žuto-smeđe i zeleno-smeđe. Postoji jasan rizik od doživotne heterokromije očiju kod liječenja samo jednog oka.

Postoji mogućnost pojave rasta dlaka u područjima gdje otopina tafluprosta ponovljeno dolazi u dodir s površinom kože.

Ne postoji iskustvo s primjenom tafluprosta u liječenju neovaskularnog glaukoma, glaukoma zatvorenog ili uskog kuta ili urođenog glaukoma. Iskustvo s primjenom tafluprosta u bolesnika s afakijom ili pigmentnim ili pseudoeksfolijativnim glaukomom je ograničeno.

Preporučuje se oprez kad se tafluprost primjenjuje u bolesnika s afakijom, pseudofakijom i razderanom stražnjom stranom kapsule leće ili lećom u prednjoj očnoj sobici ili u bolesnika s prisutnim čimbenicima rizika za cistoidni makularni edem ili iritis/uveitis.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Postoji mogućnost aditivnih učinaka s posljedičnom hipotenzijom i/ili naglašenom bradikardijom kada se otopina oftalmičkih beta-blokatora primjenjuje istodobno s peroralnim blokatorima kalcijevih kanala, blokatorima beta-adrenergičkih receptora, antiaritmicima (uključujući amjodaron), glikozidima digitalisa, parasimpatomimeticima i gvanetidinom.

Peroralni β -adrenergički blokatori mogu pogoršati povratnu hipertenziju koja slijedi nakon prestanka liječenja klonidinom.

Pojačana sistemska beta-blokada (primjerice, smanjen broj srčanih otkucaja, depresija) prijavljena je tijekom kombiniranog liječenja inhibitorima CYP2D6 (primjerice, kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) i timololom.

Povremeno je zabilježena midrijaza koja nastaje zbog istodobne primjene oftalmičkih beta-blokatora i adrenalina (epinefrina).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni Taptiqoma u trudnica ograničeni.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Taptiqomom.

Taptiqom se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije jasno potrebno (u slučaju da nisu dostupne druge opcije liječenja).

Tafluprost:

Nema odgovarajućih podataka o primjeni tafluprosta u trudnica. Tafluprost može imati štetne farmakološke učinke na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Timolol:

Nema odgovarajućih podataka o primjeni timolola u trudnica. Timolol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije jasno potrebno. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila malformativne učinke, ali pokazuju rizik od zastoja rasta ploda u maternici kada se beta-blokatori primjenjuju peroralno. Pored toga, znakovi i simptomi beta-blokade (primjerice, bradikardija, hipotenzija, respiratorni distress i hipoglikemija) uočeni su kod novorođenčadi kada se beta-blokatori primjenjuju do porođaja. Ako se Taptiqom primjenjuje do porođaja, novorođenče treba pažljivo nadzirati tijekom prvih dana života.

Dojenje

Beta-blokatori se izlučuju u majčino mlijeko. Međutim, pri terapijskim dozama timolola u kapima za oko nije vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutna dostatna količina koja bi proizvela kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta. Za smanjenje sistemske apsorpcije, vidjeti dio 4.2.

Nije poznato izlučuju li se tafluprost i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazuju da se tafluprost i/ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti dio 5.3).

Međutim, pri terapijskim dozama tafluprosta u kapima za oko nije vjerojatno da će u majčinom mlijeku biti prisutna dostatna količina koja bi proizvela kliničke simptome beta-blokade u dojenčeta.

Kao mjera opreza, dojenje se ne preporučuje ako je potrebno liječenje lijekom Taptiqom.

Plodnost

Nema podataka o učincima Taptiqoma na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka Taptiqoma na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se prilikom primjene, pojave nuspojave poput prolaznog zamućenja vida, bolesnici moraju pričekati da im se vid razbistri i da se osjećaju dobro prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima, više od 484 bolesnika liječeno je lijekom Taptiqom. Najčešće prijavljena nuspojava povezana s primjenom lijeka bila je konjunktivalna/okularna hiperemija. Dogodila se u približno 7% bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima u Europi, u većini je slučajeva bila blage naravi i povezana s prestankom liječenja u 1,2% bolesnika.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima lijeka Taptiqom bile su ograničene na one prijavljene ranije za bilo koju pojedinačnu djelatnu tvar, tafluprost ili timolol. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene nove nuspojave specifične za Taptiqom. Većina prijavljenih nuspojava bile su okularne te blage ili umjerene po težini i nijedna nije bila ozbiljna.

Poput drugih topikalno primijenjenih oftalmika, tafluprost i timolol apsorbiraju se sistemski. To može uzrokovati slične nuspojave kakve su uočene i kod beta-blokatora. Incidencija sistemskih nuspojava nakon topikalne oftalmičke primjene niža je nego kod sistemske primjene. Navedene nuspojave uključuju reakcije uočene unutar klase oftalmičkih beta-blokatora.

Sljedeće nuspojave prijavljene su za lijek Taptiqom tijekom kliničkih ispitivanja (unutar svake grupe učestalosti nuspojava su prikazane u padajućem nizu prema učestalosti).

Učestalost mogućih nuspojava navedenih u nastavku definirana je uporabom sljedeće konvencije:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
Nepoznato	Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Taptiqom (kombinacija tafluprost/timolol)

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Glavobolja.
Poremećaji oka	Često	Konjunktivalna/okularna hiperemija, pruritus oka, bol u oku, promjena trepavica (produljenje, pojačana debljina i broj trepavica), promjena boje trepavica, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u oku, zamućeni vid, fotofobija.

	Manje često	Abnormalan osjet u oku, suho oko, nelagoda u oku, konjunktivitis, eritem očnih kapaka, očna alergija, edem očnih kapaka, površinski točkasti keratitis, pojačano suzenje, upala prednje očne komore, astenopija, blefaritis.
--	-------------	--

Dodatne nuspojave uočene s bilo kojom djelatnom tvari (tafluprostom ili timololom), a koje se također mogu javiti i s lijekom Taptiqom navedene su u nastavku:

Tafluprost

Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji oka	Smanjena oštrina vida, pojačana pigmentacija šarenice, pigmentacija očnih kapaka, konjunktivalni edem, iscjedak iz oka, upala prednje očne komore, pogoršanje stanja prednje očne komore, alergijski konjunktivitis, konjunktivalna pigmentacija, konjunktivalni folikuli, produbljivanje sulkusa ocnog kapka, iritis/uveitis, makularni edem/cistoidni makularni edem.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Hipertrichoza očnih kapaka.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Pogoršanje astme, dispneja.

Timolol

Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Znakovi i simptomi alergijskih reakcija uključujući angioedem, urtikariju, lokalizirani i generalizirani osip, anafilaksiju, pruritus.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija.
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, nesanica, noćne more, gubitak pamćenja, nervoza, halucinacije.
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, sinkopa, parestezija, povećanje znakova i simptoma mijastenije gravis, cerebrovaskularni incident, cerebralna ishemija.
Poremećaji oka	Keratitis, smanjena osjetljivost rožnice, smetnje vida uključujući refraktivne promjene (zbog ukidanja miotičke terapije u nekim slučajevima), ptoza, diplopija, ablacija žilnice nakon filtracijskog kirurškog zahvata (vidjeti Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi 4.4), suzenje, erozija rožnice.
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus.

Srčani poremećaji	Bradikardija, bol u prsima, palpitacije, edem, aritmija, kongestivno zatajenje srca, srčani arrest, srčani blok, atrioventrikularni blok, zatajenje srca.
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija, klaudikacija, Raynaudov fenomen, hladne šake i stopala.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Dispneja, bronhospazam (prvenstveno kod bolesnika s postojećom bronhospastičkom bolešću), zatajenje disanja, kašalj.
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina, dispepsija, proljev, suha usta, disgeuzija, abdominalna bol, povraćanje.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija, psorijaziformi osip ili pogoršavanje psorijaze, kožni osip.
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Sistemska eritematska bolest, mijalgija, artropatija.
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Peyronijeva bolest, smanjeni libido, seksualna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija/umor, žeđ.

Slučajevi kalcifikacije rožnice prijavljeni su vrlo rijetko u vezi s primjenom kapi za oko koje sadrže fosfate u nekih bolesnika sa značajno oštećenim rožnicama.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nije vjerojatno da će se dogoditi topikalno predoziranje tafluprostom ili da će biti povezano s toksičnošću.

Zabilježena su nehotična predoziranja timololom koja su rezultirala sustavnim učincima sličnim onima uočenima sa sistemskim beta-adrenergičkim blokatorima, kao što su omaglica, glavobolja, kratkoća daha, bradikardija, bronhospazam i srčani arrest (vidjeti također dio 4.8).

U slučaju predoziranja s lijekom Taptiqom, liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Timolol se ne uklanja lako dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci protiv glaukoma i miotici, beta-blokatori, ATK oznaka: S01ED51

Mehanizam djelovanja

Taptiqom je fiksna kombinacija dvije djelatne tvari: tafluprosta i timolola. Te dvije djelatne tvari snižavaju intraokularni tlak (IOT) komplementarnim mehanizmom djelovanja, a kombinirani učinak rezultira dodatnim sniženjem IOT u usporedbi sa zasebno primijenjenim komponentama.

Tafluprost je fluorirani analog prostaglandina $F_{2\alpha}$. Tafluprostična kiselina, biološki djelatni metabolit tafluprosta, visoko je potentan i selektivan agonist humanog prostanoidnog FP receptora. Farmakodinamička ispitivanja u majmuna pokazuju da tafluprost smanjuje intraokularni tlak povećavanjem uveoskleralnog otjecanja očne vodice.

Timolol maleat je neselektivni blokator beta-adrenergičkih receptora. Točan mehanizam djelovanja timolol maleata u snižavanju intraokularnog tlaka za sada nije jasno ustanovljen, iako ispitivanja s fluoresceinom i tonografska ispitivanja ukazuju da glavno djelovanje može biti povezano sa smanjenim stvaranjem očne vodice. Međutim, u nekim ispitivanjima također je uočen i blagi porast učinkovitosti otjecanja.

Klinička djelotvornost

U 6-mjesečnom ispitivanju ($n=400$) u bolesnika s glaukomom otvorena kuta ili okularnom hipertenzijom i srednjom vrijednošću neliječenog IOT-a između 24 i 26 mmHg, učinak Taptiqoma na snižavanje IOT-a (jednom dnevno, ujutro) uspoređen je s istodobnom primjenom 0,0015% tafluprosta (jednom dnevno, ujutro) i 0,5% timolola (dva puta dnevno). Taptiqom se pokazao neinferioran prema učinku istodobno primijenjenih 0,0015% tafluprosta i 0,5% timolola u svim vremenskim točkama i posjetima s granicom neinferiornosti od 1,5 mmHg, koja se općenito koristila. Prosječni pad diurnalnog intraokularnog tlaka od početka iznosio je 8 mmHg u obje skupine prilikom primarnog ishoda od 6 mjeseci (sniženja u rasponu od 7 do 9 mm Hg u obje skupine u različitim vremenskim točkama tijekom dana prilikom posjeta tijekom ispitivanja).

Drugo 6-mjesečno ispitivanje ($n=564$) usporedilo je Taptiqom s odgovarajućim monoterapijama u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta ili okularnom hipertenzijom i srednjom vrijednošću neliječenog IOT-a između 26 i 27 mmHg. Bolesnici koji nisu bili dostatno kontrolirani bilo pomoću 0,0015-postotnog tafluprosta (IOT 20 mmHg ili veći prilikom liječenja) ili 0,5-postotnog timolola (IOT 22 mmHg ili veći prilikom liječenja) bili su nasumično dodijeljeni u skupinu liječenu lijekom Taptiqom ili istom monoterapijom. Prosječna diurnalna redukcija u IOP za Taptiqom bila je statistički superiorna onoj za tafluprost koji se primjenjivao jednom dnevno, ujutro, ili onoj za timolol koji se primjenjivao dva puta dnevno, prilikom posjeta u 6. tjednu, 3. mjesecu (primarni ishod djelotvornosti) i u 6. mjesecu. Prosječni pad u diurnalnom IOP-u od početka liječenja lijekom Taptiqom u 3. mjesecu iznosila je 9 mmHg u usporedbi sa 7 mmHg uočenih kod obje monoterapije. Sniženja IOT-a lijekom Taptiqom u različitim vremenskim točkama tijekom dana prilikom posjeta, kretala su se u rasponu između 8 i 9 mmHg u usporednoj skupini, koja je primala monoterapiju tafluprostom i između 7 i 9 mmHg u usporednoj skupini koja je primala monoterapiju timololom.

Kombinirani podaci bolesnika liječenih lijekom Taptiqom s visokim početnim vrijednostima IOT-a od 26 mmHg (prosječni diurnalni) ili iznad toga u ta dva glavna ispitivanja ($n=168$) pokazali su da je prosječna diurnalna redukcija u IOT-a iznosila 10 mmHg kod primarnog ishoda (3 ili 6 mjeseci), u rasponu od 9 do 12 mmHg u različitim vremenskim točkama tijekom dana.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Taptiqom u svim podskupinama pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Plazmatske koncentracije tafluprostične kiseline i timolola ispitivane su na zdravim dobrovoljcima nakon pojedinačne i ponovljene doze u oko tijekom osam dana liječenja lijekom Taptiqom (jednom na dan), 0,0015% tafluprostom (jednom dnevno) i 0,5% timololom (dva puta dnevno). Koncentracije tafluprostične kiseline u plazmi bile su najviše 10 minuta nakon doziranja, a opadale su ispod donje granice detekcije (10 pg/ml) 30 minuta prije doziranja Taptiqoma. Nakupljanje tafluprostične kiseline bilo je zanemarivo, a srednja vrijednost AUC_{0-last} tafluprostične kiseline (monoterapija: $4,45 \pm 2,57$ pg·h/ml; Taptiqom: $3,60 \pm 3,70$ pg·h/ml) i srednja vrijednost C_{max} (monoterapija: $23,9 \pm 11,8$ pg/ml; Taptiqom: $18,7 \pm 11,9$ pg/ml)

bile su blago niže s Taptiqomom u usporedbi s monoterapijom tafluprostom 8. dana. Plazmatske koncentracije timolola dosegnule su najviše vrijednosti pri medijanu T_{max} od 15 i 37,5 minuta nakon doziranja lijeka Taptiqom 1. odnosno 8. dana. Srednja vrijednost AUC_{0-last} 8. dana za timolol (monoterapija: 5750 ± 2440 pg·h/ml; Taptiqom: 4560 ± 2980 pg·h/ml) i srednja vrijednost C_{max} (monoterapija: 1100 ± 550 pg/ml; Taptiqom: 840 ± 520 pg/ml) bile su obje nešto niže s lijekom Taptiqom u usporedbi s monoterapijom timololom. Niža plazmatska izloženost timololu s Taptiqomom čini se uzrokovana doziranjem Taptiqoma jednom dnevno naspram doziranja monoterapije timolola dva puta dnevno.

Tafluprostol i timolol apsorbiraju se kroz rožnicu. Kod kunića, kornealna penetracija tafluprosta iz Taptiqoma bila je slična onoj kod monopripravaka tafluprosta nakon jedne primjene, dok je penetracija timolola iz Taptiqoma bila nešto manja u usporedbi s monopripravkom timolola. Za tafluprostičnu kiselinu AUC_{4h} je iznosio $7,5$ ng·h/ml nakon primjene Taptiqoma i $7,7$ ng·h/ml nakon primjene monopripravka tafluprosta. Za timolol AUC_{4h} je iznosio 585 ng·h/ml nakon primjene Taptiqoma odnosno 737 ng h/ml nakon primjene monopripravka timolola. T_{max} za tafluprostičnu kiselinu iznosio je 60 minuta i za Taptiqom i monopripravak tafluprosta, dok je T_{max} za timolol iznosio 60 minuta za Taptiqom i 30 minuta za monopripravak timolola.

Distribucija

Tafluprost

Kod majmuna nije bilo specifične distribucije radioizotopom označenog tafluprosta u cilijarnom tijelu šarenice ili u žilnici uključujući i pigmentni epitel mrežnice, što ukazuje na nizak afinitet za pigment melanin. U autoradiografskom ispitivanju cijelog tijela u štakora, najveća koncentracija radioaktivnosti uočena je u rožnici, a nakon toga u očnim kopcima, bjeloočnici i šarenici. Radioaktivnost je izvan oka bila raspoređena na suzni aparat, nepce, jednjak i probavni trakt, bubreg, jetra, žučni mjehur i mokraćni mjehur. Vezivanje tafluprosta na humani serumski albumin *in vitro* iznosilo je 99% kod doze tafluprostične kiseline od 500 ng/ml.

Timolol

Vršna razina radioaktivnosti povezane s timololom u očnoj vodici dosegnuta je 30 minuta nakon jedne primjene 3H -radioizotopom označenog timolola (0,5% otopina: 20 μ l/oko) u oba oka kod kunića. Timolol se eliminira iz očne vodice puno brže nego iz pigmentiranih tkiva šarenice i cilijarnog tijela.

Biotransformacija

Tafluprost

Glavni metabolički put tafluprosta u ljudi, ispitan *in vitro* je hidroliza do farmakološki aktivnog metabolita, tafluprostične kiseline, koja se dalje metabolizira glukuronidacijom ili beta-oksidacijom. Produkti beta-oksidacije 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor tafluprostične kiseline, koji su farmakološki inaktivni, mogu se glukoronizirati ili hidroksilirati. Enzimski sustav citokroma P450 (CYP) ne sudjeluje u metabolizmu tafluprostične kiseline. Na temelju ispitivanja tkiva rožnice u kunića i s pročišćenim enzimima određeno je da je karboksilesteraza glavna esteraza odgovorna za hidrolizu estera do tafluprostične kiseline. Butilkolinesteraza, ali ne i acetilkolinesteraza mogu također pridonijeti hidrolizi.

Timolol

Timolol se metabolizira prvenstveno u jetri putem enzima CYP2D6 do inaktivnog metabolita, koji se prvenstveno izlučuju putem bubrega.

Eliminacija

Tafluprost

Nakon primjene 3H -tafluprosta (0,005-postotna oftalmička otopina; 5 μ l/oko) jednom dnevnotijekom 21 dana u oba oka štakora, približno 87% ukupne doze radioaktivnosti otkriveno je u ekskretu. Postotak ukupne izlučene doze u urinu iznosio je približno 27-38%, a približno 44-58% doze izlučeno je u fecesu.

Timolol

Poluvijek eliminacije iz humane plazme iznosi približno 4 sata. Timolol se opsežno metabolizira u jetri, a metaboliti se izlučuju u urin u 20% nepromijenjenog timolola nakon peroralne primjene.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Taptiqom

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i okularnih farmakokinetičkih ispitivanja. Profili okularne i sistemske sigurnosti pojedinih komponenti dobro su utvrđeni.

Tafluprost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, sistemske toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Kao i s drugim PGF2 agonistima, ponovljena doza pri topikalnoj primjeni tafluprosta u oko majmuna izazvala je ireverzibilne učinke na pigmentaciju šarenice i reverzibilno povećanje palpebralne fisure.

Pojačana kontrakcija uterusa kod štakora i kunića *in vitro* primijećena je pri koncentracijama tafluprostične kiseline koje su bile od 4 do 40 puta više od maksimalnih koncentracija tafluprostične kiseline u plazmi u ljudi. Uterotoničko djelovanje tafluprosta nije se ispitivalo na preparatima humanog uterusa.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provela su se intravenskom primjenom na štakorima i kunićima. Kod štakora nisu bili primijećeni štetni učinci na plodnost ili rani embrionalni razvoj pri sustavnoj izloženosti koja je bila više od 12 000 puta veća od maksimalne kliničke izloženosti na temelju C_{max} ili više od 2200 puta na temelju AUC-a.

U konvencionalnim ispitivanjima embriofetalnog razvoja, tafluprost je prouzročio smanjenje fetalne tjelesne težine i povećao postimplantacijske gubitke. Tafluprost je povećao incidenciju poremećaja kostura kod štakora, kao i incidenciju malformacija lubanje, mozga i kralježnice kod kunića. U ispitivanjima na kunićima, plazmatske razine tafluprosta i njegovih metabolita bile su ispod razine kvantifikacije.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima, povećan mortalitet okota, smanjena tjelesna težina i usporeno odmatanje uški primijećeni su u podmlatka pri dozama tafluprosta koje su bile više od 20 puta veće od kliničkih doza.

Pokusi na štakorima s radioizotopom označenim tafluprostom pokazali su da se oko 0,1% topikalno primijenjene doze u oko izlučilo mlijekom. Kako je poluzivot djelatnog metabolita (tafluprostične kiseline) u plazmi jako kratak (ne može se detektirati nakon 30 minuta u ljudi), veći dio radioaktivnosti vjerojatno je predstavljao farmakološki slabo djelatne ili nedjelatne metabolite. Na temelju metabolizma tafluprosta i prirodnih prostaglandina, očekuje se da će oralna bioraspodjelivost biti vrlo niska.

Timolol

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

glicerol
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
dinatrijev edetat
polisorbat 80
kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid za podešavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja vrećice: 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon otvaranja vrećice:

- Jednodozne spremnike čuvati u originalnoj vrećici radi zaštite od svjetlosti.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C
- Neposredno nakon uporabe bacite jednodozni spremnik s preostalom otopinom.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jednodozni spremnici od polietilena niske gustoće (LDPE) pakirani su u višeslojne vrećice načinjene od papira, aluminiya i polietilena. Jedan jednodozni spremnik ima volumen punjenja od 0,3 ml, a u svakoj vrećici ima po 10 spremnika.

Dostupna su sljedeća pakiranja: 30 x 0,3 ml jednodoznih spremnika i 90 x 0,3 ml jednodoznih spremnika.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-552420076

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19.03.2015.

Datum posljednje obnove: 17.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.02.2021.